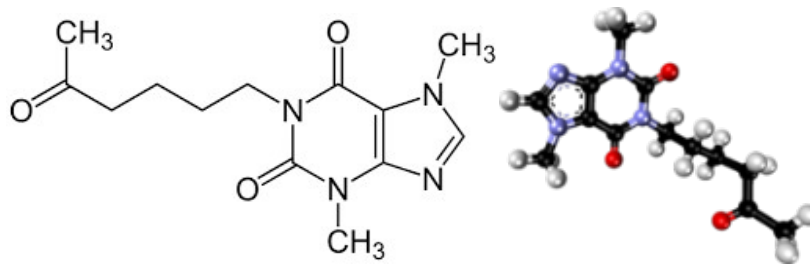


A pentoxifillin helye a háziorvosi gyakorlatban

A pentoxifillin régóta ismert, évtizedek óta használt és jól bevált keringésjavító hatóanyag. Az utóbbi időben kissé háttérbe szorult a használata, pedig a perifériás és centrális érbetegek nagy száma, az érszűkület miatti amputációk rekord magas aránya, és a másik oldalról a pentoxifillin hatóanyag különleges farmakológiai tulajdonságai, kiváló tolerálhatósága, kevés gyógyszerinterakciója és költséghatékonysága miatt alkalmazása ma is sok páciens esetében jó terápiás lehetőséget kínál, és a betegek számára nagyfokú egészségnyeréssel járhat. Az érbetegségek szűrése alapvetően háziorvosi kompetencia. A háziorvosok a prevenciók tevékenységük révén egyre több érbeteget tudnak korai stádiumban felismerni és megfelelő életmódváltatással, valamint adekvát gyógyszeres terápia beállításával sok esetben megelőzhető lenne a betegségek progressziója és a súlyosabb szövődmények kialakulása. Célszerű újra felfedezni a pentoxifillin helyét, és érdemes beépíteni a használatát a terápiás rutinunkba.

Régóta ismert hatóanyag új megközelítése

A pentoxifillin évtizedek óta ismert hatóanyag, 1972 óta van patikai forgalomban Európában, a hemorheológiai szerekként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik.



Pentoxifillin molekulaszerkezet. Forrás: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4740, Pentoxifylline. Retrieved February 11, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentoxifylline>. (1)

A pentoxifillin egy xantin-derivátum, melyről vizsgálatok sora bizonyította be, hogy a vér sejtjes elemeinek az áramlásban történő adaptációját javítja. Keringésjavító hatását úgy fejt ki, hogy javítja a vörösvértestek flexibilitását, rugalmasságát, ezáltal megkönnyíti a szűkült artériákon keresztül történő véráramlást, mindemellett csökkenti a vér viszkozitását, gátolja a thrombocyták aggregációját, ezáltal fokozza a károsodott keringésű területek mikrocirkulációját. Minimális értágító (vazodilatátor) és enyhe pozitív inotróp hatást is tulajdonítanak neki, de valójában nem értágító. Az alkalmazási előírás szerinti fő indikációs területei közül kiemelten kell említenünk a perifériás obliteratív érbetegségeket, ezen belül az arteriosclerotikus vagy diabeteses eredetű arterio-venosus megbetegedéseket. A másik fontos javallati területe a cerebrális keringési zavarok, például a cerebrális arteriosclerosis következményeként jelentkező koncentrációsökkenés, vertigo, memóriazavarok, cerebrális iszkémiás állapotok. Hasznos hatóanyag a szem vagy a belső fül degeneratív eredetű látás-, illetve hallászavart okozó vérkeringési zavarai esetén. Farmakológiai tulajdonságai miatt azonban elmondható, hogy az érszűkülettel járó betegségek szinte minden formájában hasznos lehet az adása. Az utóbbi időben új indikációs területei is vizsgálatok tárgyát képezte, így a COVID-19 világjárvány idején tanulmányok jelentek meg a koronavírus-fertőzés okozta citokinvihar megelőzésére vagy kezelésére vonatkozó használatával kapcsolatban. A pentoxifillin egy nem specifikus foszfodiészteráz-inhibitor, és a ciklikus AMP-útvonalon keresztül gátolja a tumor necrosis factor α (TNF α) termelést a makrofágokban, ezt a tulajdonságát használták ki a COVID-19-fertőzések kapcsán is. Számos tanulmány

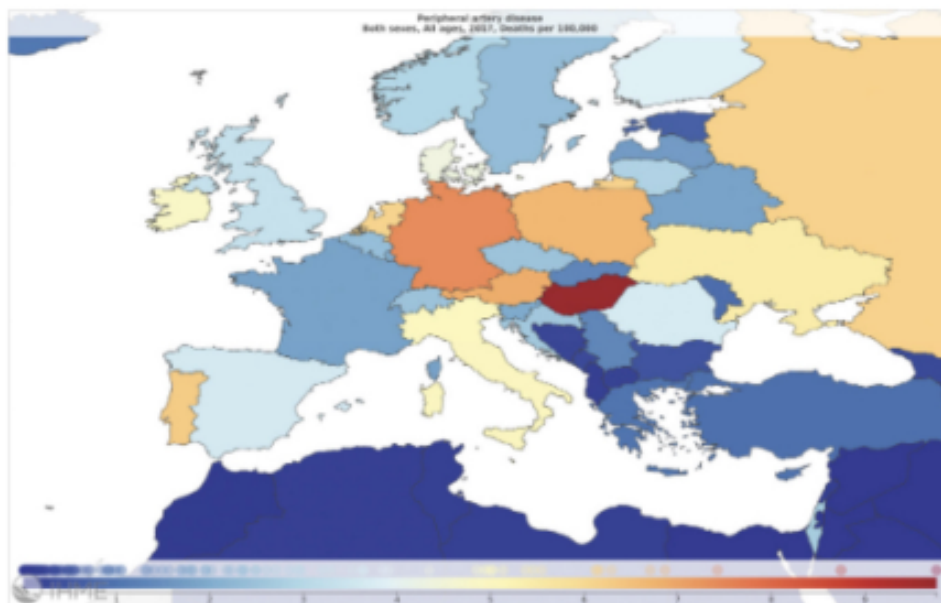
megerősítette, hogy a pentoxifillin hatékony tumor necrosis factor (TNF) gátló. Az elmúlt időszakban ezen tulajdonsága miatt az alkoholos hepatitis, sarcoidosis, valamint sclerosis multiplex lehetséges kezelési módjaként is vizsgálták. Érdekes tanulmányok jelentek meg azzal kapcsolatban is, hogy pentoxifillin-terápiával eredményeket értek el a spermiumok mozgékonyosságának és morfológiájának helyreállításában oligoasthenozoospermiás férfiakban, férfi meddőségben és erektilis diszfunkcióban. Hatását vizsgálták Raynaud-szindrómában, veseelégtelenségben is, egyes bőrgyógyászati kórképekben. Érdekes off label indikációja lehet a disztális diabéteszes neuropátia kiegészítő kezelése. A pentoxifillin gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatást is kifejt. A pentoxifillin-terápia azon képessége, hogy bizonyos körülmények között csökkenti a gyulladással citokinek plazmakoncentrációját, valószínűleg a metabolitjainak a monociták és makrofágok aktivitására gyakorolt hatását tükrözi. Mindezek nagyon érdekes kutatások, de természetesen a pentoxifillin sokkal szélesebb potenciállal és megbízhatóbb klinikai vizsgálati eredményekkel rendelkezik az érrendszeri egészség védelmében és a szöveti perfúzió optimalizálása terén. A pentoxifillin a vér rheológiáját javító hatások egész sorát ötvözi, így a claudicatio intermittens kezelésén túl potenciálisan előnyös lehet iszkémiás szívbetegségben és vaszkuláris demencia esetén, de itt is fontos szerepe lehet a gyulladáscsökkentő hatásának is, amely csökkentheti az atherogenezist, emellett több vizsgálat szerint előnyös szívelégtelenségben, segíti a cukorbetegség szabályozási folyamatait, csökkentheti a plakkfelszakadás kockázatát, és megelőzheti az agyi vaszkuláris eseményeket. Mivel teljesen eltérő módon működik a szív- és érrendszer védelmére jelenleg általánosan használt gyógyszerektől – különösen a sztatinoktól, az aszpirintől és az angiotenzin-antagonistáktól –, valószínűleg kiegészítő előnyökkel jár, ha ezekkel a jól bevált és széles evidenciákkal rendelkező szerekkel együtt alkalmazzák. A pentoxifillin számos izgalmas potenciálja azonban csak akkor válhat az orvosi gyakorlatban is valósággá, ha jelentős multicentrikus vizsgálatokat végeznek, amelyek megerősítik vagy cáfolják a pentoxifillin szív- és érrendszeri védelemben vagy az említett többi területen való hasznosságát. Ezen eredmények tehát további tudományos megerősítéseket igényelnek, de mindenképpen jelzik a pentoxifillin hatóanyag széles terápiás spektrumon való használatában rejlő lehetőséget. (1,4,5,6,7)

Az érszűkület, mint generalizált betegség

Magyarországon, hasonlóan a világ más fejlett országaihoz, a szív-és érrendszeri betegségek képezik a vezető halálokat. Kockázati tényezői, úgymint a dohányzás, a diabétesz, a dyslipidaemia vagy a hypertonia elősegítik a kórképnek, valamint az egyéb atheroscleroticus eredetű betegségeknek a kialakulását és progresszióját. Az érrendszeri betegségek leggyakoribb oka az érszűkület, amely rendszerbetegségként kezelendő. Akár a koszorúerekben, akár az alsó végtagi artériákon, akár az agyi erekben, a szem artériáin vagy a vesében fordul elő, feltételezhető, hogy az egész szervezetben jelen van az atherosclerosis, ezért mind a megelőzés, mind a kezelés komplex életmódváltoztatással és szükség esetén gyógyszeres kezeléssel támogatható és támogandó.

Az alsóvégtagi verőérbetegség (peripheral arterial disease – PAD, lower extremity arterial disease – LEAD) az egész szervezetet érintő, generalizált atherosclerosis egyik megjelenési formája. A prevalenciája a korral nő, nagy populációs vizsgálatok alapján a 30-35 éves korcsoportban kb. 1%, míg 65 év feletti korosztályban eléri a 20%-ot. Az érszűkület sokáig nem okoz panaszt és sok esetben csak akkor kerül felismerésre, amikor a romló vérrellátás következtében a járás erősen korlátozottá válik vagy a lábon nem gyógyuló seb, fekély alakul ki. Ez önmagában is komoly panaszokat, a hétköznapi feladatok ellátásának akadályát jelenti, így jelentős életminőség-romlást okoz, súlyos esetben a végtag elvesztéséhez, amputációhoz vezet. Magyarországon világviszonylatban is magas az amputációk gyakorisága, évente közel 7000 ilyen beavatkozásra kerül sor. 2017-ben hazánkban mintegy 3900 major és 3100 minor

amputáció történt, ezek aránya közel háromszorosa a nyugat-európai átlagnak. (12) A magas és nem javuló amputációs arány, mint az érelmeszesedés és a cukorbetegség egyik végpontja, a magyar egészségügy minőségi indikátora, mely részben a jelenleg nem hatékony formában működő ellátórendszer következménye is.



A PAD 2017. évi halálozási arányszáma Európa országaiban – haláleset/100 000 (forrás: [6])

A PAD 2017. évi halálozási arányszáma Európa országaiban – haláleset/100 000 (12)

Több nagy epidemiológiai vizsgálat is igazolta, hogy az alsóvégtagi verőérbetegség nagy kardiovaszkuláris mortalitással jár együtt, mely a claudicatio intermittensben szenvedő, illetve a tünetmentes betegekben is, 5 év alatt elérheti a 30%-ot. Ez a nagy mortalitás a perifériás verőérbetegek több mint 60%-ában egyidejűleg fennálló coronaria- és carotis-elváltozásokkal függ össze. A perifériás obliteratív érbetegség nemcsak tünetekkel járó esetekben, hanem tünetmentes állapotban is a kardiovaszkuláris iszkémiás események független előrejelzője, ezért felderítése és megfelelő kezelése a kardiovaszkuláris halálozás csökkentésének egyik fontos eszköze. A hazai, VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása szerint a klinikailag vagy képalkotó vizsgálatokkal igazolt coronaria-, cerebralis vagy perifériás verőérbetegséget kardiovaszkuláris kockázat szempontjából az „igen nagy kockázatú” csoportba kell sorolni.

<p>Igen nagy kockázat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut súlyos állapotok: akut koronáriaszindróma, stroke, kritikus végtagiszkémia • Klinikailag igazolt vagy képpalkotó eljárással dokumentált ateroszklerotikus koronária-, cerebrális, perifériás verőérbetegség: <ul style="list-style-type: none"> o Korábbi myocardialis infarctus, iszkémiás, TIA, aorta aneurysma, claudicatio intermittens, koronária- (PCI, CABG)/carotis/perifériás revaszkularizációs beavatkozás, nem traumás végtagamputáció o Képpalkotók: koronáriaangiográfia, UH, MR, koronária-CT, szignifikáns plakk • Diabetes mellitus (1-es és 2-es típus) és célszervkárosodás (pl. proteinuria/albuminuria) vagy legalább három major kockázati tényező van, illetve húsz évnél régebben fennálló 1-es típus • Súlyos krónikus vesebetegség (GFR <30 ml/min/1,73 m²)* • Familiális hypercholesterinaemia + másik major kockázati tényező SCORE ≥ 10%/10 év
<p>Nagy kockázat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Egyes súlyos kockázati tényezők (önállóan): <ul style="list-style-type: none"> o Vérnyomás >180/110 Hgmm, koleszterinszint >8 mmol/l • Diabetes mellitus: ha célszervkárosodás nincs, de legalább 10 évnél régebben fennáll a diabetes, vagy major kockázati tényező is jelen van • Középsúlyos krónikus vesebetegség (GFR 30–60 ml/min/1,73 m²)* • Balkamra-hipertrofia • Boka-kar index ≤0,9 • SCORE ≥5% – <10%/10 év
<p>Közepes kockázat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus: ha 10 évnél rövidebb ideje áll fenn, nincs egyéb kockázati tényező, és az életkor <35 év 1-es típusúnál, vagy <50 év 2-es típusúnál SCORE ≥1 – ≤5%/10 év
<p>Kis kockázat</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≤1,0%/10 év

Kockázatbesorolás. (VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia, 2020.)

Az érszűkület kezelésében elsődleges szempont az életmódválttatás, melyben a dohányzás elhagyása, a rendszeres testmozgás, a testsúlykontroll, az egészséges táplálkozás a legfontosabbak, de a rizikótényezők, mint a hipertonia, hyperlipidaemia csökkentése és a diabetes megelőzése és kezelése is alapvető a progresszió megállítására. Preventív gyógyszerek állnak rendelkezésünkre, amelyek erős evidenciaértékkel bírnak az atherosclerosis előrehaladásának csökkentésére, ilyenek a sztatinok, egyes antihipertenzív szerek, vagy a thrombocytáaggregáció-gátló készítmények. Mindemellett segítségünkre lehetnek olyan vazóaktív gyógyszerek is, amelyek keringésjavító hatásukkal hozzájárulnak a panaszok csökkentéséhez, késleltetik a szövődmények kialakulását és ezáltal javítják az életminőséget. Ilyen hatóanyag a pentoxifillin, amely különleges hatásmechanizmusa révén a szervezet minden pontján képes a mikrocirkuláció fokozásával a szövetek oxigenizációját javítani, ezáltal az érszűkület okozta tüneteket csökkenteni. (2,3,4,5)

A házi orvosok kiemelt szerepe az érbetegségek felismerésében

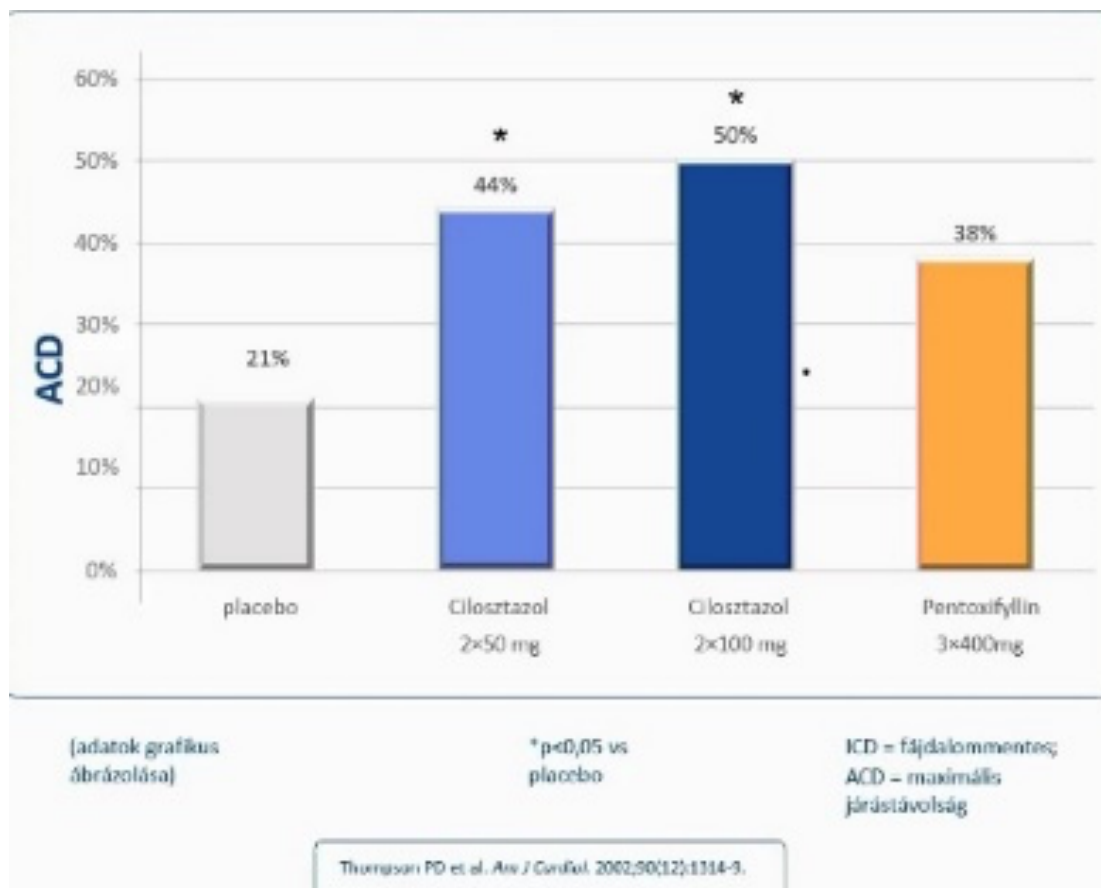
Az alapellátásban dolgozó házi orvosok munkájának kiemelt jelentősége van az érbetegek szűrésében, gondozásában és menedzselésében. Az alapellátásban elsődleges feladat a prevenció. A kockázati tényezők csökkentése, azaz a dohányzástól való leszoktatás, a metabolikus tényezők, így a cukorbetegség vagy a magas lipidszintek korrekciója, a magas vérnyomás kezelése, a rendszeres testmozgás igényének kialakítása, ösztönzése hatékony eszközök lehetnek mind a perifériás, mind a centrális érbetegségek, a szív-érrendszeri betegségek megelőzésében, a súlyos szövődmények elkerülésében vagy a perifériás érbetegségek következtében végzett amputációk számának csökkentésében. A romboló életstílus, például a mozgásszegény életmód, a növényi anyagokban szegény és állati zsiradékokban gazdag ételek fogyasztása vagy a dohányzás szív-érrendszeri betegségekhez vezet, ezért ezek megszüntetése az alapja a prevenciót célzó tevékenységnek. A szekunder prevenció során is tudatni kell a beteggel, hogy javulásának, vagy a kórkép előrehaladása gátlásának nagy részét a megfelelő életmód jelenti. Külön hangsúlyt igényel a dohányzás

elhagyásának fontossága, a rendszeres testmozgás igénye, a hipertónia megfelelő kezelése, ha diabetes mellitus fennáll, annak egyensúlyban tartása, a lipidparaméterek szigorú kontrollja, a preventív gyógyszerek adása, és számos vazoaktív gyógyszer is csökkentheti az érbetegségek progresszióját, ezek közé tartozik a pentoxifillin is. Az érbetegség korai felismerése egyértelműen háziiorvosi kompetenciakörbe tartozik, ehhez a rizikócsoportok szűrése elengedhetetlen. A háziiorvosok pácienseikkel találkozni tudnak az életkorhoz kötött szűrővizsgálatok kapcsán, praxisközösségi preventív rendelések során, gépjármű alkalmassági vizsgálatok alkalmával, akár akut légúti vagy más betegség kapcsán, ilyenkor a legtöbb esetben szív-érrendszeri rizikófelméres és kardiovaszkuláris kockázatbesorolás is történik az orvos-beteg találkozás során. Szűrésekkel korai stádiumban kideríthető az érbetegség, vagy felfedezhetőek és kezelhetőek az esetleges rizikótényezők. Egy hazai tanulmányban azt találták, hogy a preventív szolgáltatások igénybevételi gyakorisága felnőttek esetében elmarad a kívánatos mértéktől, ezért az alapellátás preventív tevékenységének támogatása népegészségügyi érdek.

Mind a szakmai irányelvek, mind a jogszabályban rögzített és kötelezően elvégzendő szűrővizsgálatok rendje, a törzskarton jogszabályban előírt időszakos frissítése, az indikátorrendszer fejlesztése, a szakmai alapokon történő teljesítményfinanszírozás ezt szolgálja, de jelentős segítség a háziiorvosi medikai szoftverek támogatása, és az utóbbi években lezajlott pályázati projektek is nagymértékben hozzájárultak a háziiorvosok preventív tevékenységének javulásához. Az alapellátás preventív szolgáltatásai terén azonban még mindig jelentős, kiaknázatlan lehetőségek vannak a megelőzhető halálozás csökkentése terén. (8,9)

A pentoxifillin helye a terápiában

A pentoxifillin évtizedeken keresztül elsőként választandó vazoaktív szer volt a perifériás obliteratív terápiájában, elsősorban a claudicatio intermittens tüneteivel jellemezhető fázisban. Az utóbbi években alkalmazása kissé visszaszorult, mivel a cilosztazol hatóanyag megjelenése után megfontolást igényel az alkalmazása. A cilosztazol egy foszfodiészteráz-3-gátló szer, vazodilatátor és vérlemezkegátló hatású dihidro-kinolinon származék. A placebohoz képest a betegek járástávolságának javulásában szignifikáns eredményeket hozott, használata azonban jelentős mellékhatásokkal is járhat, mint például fejfájás, hasmenés, szédülés, palpitációk, tachycardia, amelyeket a terméktájékoztató is tartalmaz. Manifeszt szívelégtelenség, instabil angina, fél éven belüli szívinfarktus vagy coronariaintervenció és súlyos tachyarrhythmia, valamint kettős thrombocytagátló kezelést vagy vérlemezkegátló és antikoaguláns kezelést igénylő kórképek esetén nem adható. Ezek több páciens esetében a cilosztazol hatóanyag szedését ellenjavallják vagy felfüggesztését teszik szükségessé. A cilosztazol-szedés kockázataira, a mellékhatásokra és interakciókra való tekintettel cilosztazolt kizárólag a szakterület szakorvosa által kiadott javaslat alapján írhatja fel a kezelőorvos. A pentoxifillin viszont – speciális hatásmechanizmusa, csekély potenciális mellékhatása és interakciója miatt – minden típusú érbetegnek adható, akiknél a mikrocirkuláció javításával terápiás előnyre számíthatunk, sőt cilosztazol adása mellett is várható további tüneti javulás a használatával. Nem szükséges hozzá szakorvosi javallat, a háziiorvos saját indikációja alapján felírhatja. A klinikai vizsgálatok alapján a pentoxifillin hatása jól dokumentált, a járástávolságot szintén növeli, bár némileg csekélyebb mértékben, mint a cilosztazol. (2,10,11)



Maximális járástávolság (ACD) növekedése. 8 vizsgálat metaanalízise, n=2702, követési idő: 24 hét
 Thompson PD et al, Am J Cardiol. 2002 Dec 15;90(12):1314-9. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02869-2. PMID: 12480040. (13)

A jelenleg érvényes szakmai protokoll elsődleges kezelésnek a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés módszereit nevezi meg, így az életmód-változtatást és a dohányzásról való leszoktatást, ami mellett a lipidcsökkentő, vérnyomáscsökkentő (elsősorban ACE-gátlók, ARB-k, kalcium-antagonisták), antidiabetikus és thrombocytáaggregáció-gátló (ASA- és/vagy clopidogrel-) kezelés is alapvető szerepet játszik, szükség esetén alvadásgátló terápia is szóbajön. Ezen preventív intézkedéseken felül is elsődleges a fizikai tréning, lehetőleg szakember által irányított formában, és csak ezek után jön szóba a cilostazol adása a claudicatiós tünetek enyhítésére és a járástávolság növelésére, amennyiben kontraindikáció (például szívelégtelenség) nem áll fenn, és a beteg tolerálja a kezelést. Cilostazol-intolerancia vagy ellenjavallat fennállásakor a szakmai protokoll javasolja claudicatio intermittens esetén a pentoxifillin szedését. Szintén szerepel a szakmai irányelvben, hogy a cilostazol-kezelést fel kell függeszteni, ha kezelés ellenére 3 hónapon belül nem javulnak a tünetek. A szakmai protokoll részletezi a sebészi kezelések, például a revaszkularizációs technikák indikációját, módszereit és kiegészítő gyógyszeres kezeléseinek irányelveit is. Az alsó végtagi érszűkület kezelése tehát komplex feladat, a betegség szűrésében és a gondozásában a háziorvosoknak és a szakterület szakorvosainak is alapvető szerepe van, és a pentoxifillin hatóanyag egy újra felfedezendő potenciált ad a kezelésben az orvosoknak. A diagnózis után azonnal indikálhatja a háziorvos, hiszen szakorvosi javallatot nem igényel a felírása. A panaszmentes formában kiszűrt vagy klaudikációs tünetekkel rendelkező érbetegek esetében javasolható a használata, de a súlyosabb érszűkület esetén is szerepe lehet a betegség progressziójának a csökkentésében, az életminőség javításában és a súlyosabb szövődmények elkerülésében. A pentoxifillin indikációs területe nem csak a perifériás érbetegségekre korlátozódik, hiszen speciális farmakológiai tulajdonságai és hatásmechanizmusa révén az egész szervezetben képes a

keringésjavító hatását kifejteni. Mivel az érszűkület rendszerbetegségnek tekinthető, ezért ez a generalizált hatása számos egészségnyereséggel járhat a páciensek számára. (2,3,4)

Irodalom:

1. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4740, Pentoxifylline. Retrieved February 11, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentoxifylline>
2. Emberi Erőforrások Minisztériuma - Egészségügyi szakmai irányelv - „A perifériás verőér megbetegedések ellátásáról” (2022). Érvényes: 2025.02.20-ig. Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>
3. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases, European Heart Journal (2011) 32, 2851–2906 doi:10.1093/eurheartj/ehr211
4. McCarty MF, O’Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. Open Heart. 2016 Feb 8;3(1):e000365. doi: 10.1136/openhrt-2015-000365. PMID: 26870389; PMCID: PMC4746528.
5. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 10. Art. No.: CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262.pub4.
6. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S, Sadeghpour S. Pentoxifylline: A Drug with Antiviral and Anti-Inflammatory Effects to Be Considered in the Treatment of Coronavirus Disease 2019. Med Princ Pract. 2021;30(1):98-100. doi: 10.1159/000512234. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33049737; PMCID: PMC7923888.
7. Országos Gyógyszerészeti Intézet, Chinotal 400 mg filmtabletta Alkalmazási előírás: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=59736, Nyilvános Értékelői Jelentés: https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ph/ph_0000059736.pdf
8. Egészségügyi szakmai irányelv - A praxisközösségekben végzett, felnőtteket érintő prevenciók rendeléséről (2023.04.05.), érvényes 2026. március 31-ig. Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>
9. Sándor János: Életkorhoz kötött ellenőrző és szűrővizsgálatok az alapellátásban felnőttek körében. In: Prevenciók szolgáltatások az alapellátásban, 117-146, Ed: Adány Róza, Papp Magor, Debreceni Egyetem, Debrecen 2017
10. Liang X, Wang Y, Zhao C, Cao Y. Systematic review the efficacy and safety of cilostazol, pentoxifylline, beraprost in the treatment of intermittent claudication: A network meta-analysis. PLoS One. 2022 Nov 1;17(11):e0275392. doi: 10.1371/journal.pone.0275392. PMID: 36318524; PMCID: PMC9624404.
11. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Oct;38(4):463-74. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.06.002. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19586783.
12. Dózsa, C., Szeberin, Z., Sótónyi, P., Nemes, B., Tóth-Vajna, Z., Kövi, R., Fadgyas-Freyler, P., Korponai, G., & Herczeg, A. (2020). Az amputációk területi gyakorisága társadalmi és ellátórendszeri összefüggésben Magyarországon 2016–2017-ben [The territorial distribution of amputations in healthcare and social context in Hungary in 2016–2017]. *Orvosi Hetilap*, 161(18), 747-755. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31742>
13. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. Am J Cardiol. 2002 Dec 15;90(12):1314-9. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02869-2. PMID: 12480040.